



T.C.

EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ



KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

ADENOMYOZİSLİ HASTALARDA GRANÜLİNİN İNSAN SECRETED
FRIZZED RELATED PROTEİN 4 (SFRP 4) VE VASKÜLER ENDOTELYAL
GROWTH FAKTÖR (VEGF) SERUM DÜZEYLERİ VE HASTALIK
PATOGENEZİNDEKİ OLASI ROLLERİ

DR. GÜLHAN GÜNDÜZ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MURAT ULUKUŞ

İZMİR

2017

İÇİNDEKİLER

1.ÖZET	III
2.GENEL BİLGİLER	2
3.TARİHÇE.....	4
4.HİSTOPATOLOJİ	5
5.PATOFİZYOLOJİ.....	6
6.TANI.....	10
7.TEDAVİ.....	14
8.ARAÇ-YÖNTEM.....	20
9.BULGULAR-SONUÇLAR.....	21
10.TARTIŞMA.....	30
11.TABLO-ŞEKİL DİZİNİ.....	35
12.KISALTMALAR.....	37
13.KAYNAKLAR.....	40

ÖZET

AMAÇ: Klinik değerlendirme ile düşünülen ancak kesin tanısı histopatoloji ile konulan adenomyozisli hastalarda Granülisin, Human Secreted Frizzed Related Protein 4 (SFRP 4), Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör'ü (VEGF) serum düzeyleri değerlendirilerek hastalık patogenezindeki olası rolleri araştırıldı.

YÖNTEM: Ege Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde benign nedenler ile histerektomi endikasyonu alan ve operasyon sonrası histopatolojik olarak adenomyozis tanısı alan 26 hasta (yaş ortalaması 47 ± 7.29 , doğum sayıları ortalama 2 ± 1.27) ve adenomyozis tanısı almayan 27 kontrol grubundan (yaş ortalaması 47 ± 8.60 , doğum sayıları 2 ± 0.91) operasyon öncesi ve operasyonun ardından erken (1. gün) ve geç dönemde (45.gün) 5 ml periferik kan BD Vacutainer RST Plus Kan Toplama Tüpü'ne alınarak toplanan kanlardan tüp üreticisinin talimatlarına göre serum elde edildi. Elde edilen serum örnekleri 15 dk. 1000g' de santrifüjlendi ve supernatant serum örneği alındı. Çalışmaya alınan gönüllülerden elde edilen serum örnekleri 2ml'lik kryo tüplere dağıtıldı, tüpler isimlendirildi ve biyolojik örneğin alındığı tarih ve hasta bilgileri kaydedildi. Örnekler ELISA çalışmasına değin -80°C 'de saklandı. Tüm hastaların serum örneklerinde Vasküler Endotelyal Büyüme Faktör (VEGF), Human Secreted Frizzed Related Protein 4 (SFRP4), Granülisin değerleri belirlendi ve gruplar arası karşılaştırmaları unpaired t test ile yapıldı. Bu belirteçlerin adenomyozis tanısı ve prognozunda olası kullanımına dair veri elde edilmeye çalışıldı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol gruplarında tanımlanan şekilde pre ve postoperatif dönemlerde serum Granülisin, SFRP 4 ve VEGF düzeyleri, çalışılmış olup gruplar içinde ve gruplar arasında bu düzeyler karşılaştırılmıştır.

SONUÇ: Adenomyozisli olgularda geç postoperatif dönemdeki serum granülisin seviyelerinde preoperatif döneme göre bir düşme trendi görülmüştür ($p = 0.07$). Yine geç postoperatif dönemdeki serum granülisin düzeyleri adenomyozisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($p = 0.0004$). Adenomyozisli hastalarda serum SFRP-4 değerleri kıyaslandığında, aynı granülisin düzeylerinde olduğu gibi geç postoperatif dönemde erken postoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşme olduğu izlenmiştir ($p = 0.001$). Serum

VEGF düzeylerinde ise kontrol grubu olgulara göre adenomyozisli olgularda postoperatif dönemlerde bir azalma olmadığı görülmüştür.

Araştırılan moleküllerin adenomyotik dokular düzeyinde immünohistokimyasal yolla veya protein düzeyinde gösterilmesi ve kıyaslanması çalışmamızın sonuçlarını desteklemek açısından önemli olabileceğinden, bu yönde yapılacak daha ileri çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Adenomyozis, Granülisin, SFRP 4, VEGF



GENEL BİLGİLER

Adenomyozis eskiden endometriyozis interna olarak da bilinen endometriyal gland ve stromal yapıların beraberce myometriyum içinde bulunması olarak tanımlanan jinekolojik bir patolojidir. Ektopik endometrial hücrelerin varlığı açısından temel olarak endometriozisle benzerlik göstermesine karşın iki patoloji arasında bir takım farklılıklar da bulunmaktadır. Adenomyozisin patofizyolojisi de endometriozis gibi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, endometrium ve myometriyum arasındaki sınır bölgede (junctional zone veya endometrial-myometrial bileşke bölgesi) meydana gelen hasarın, ektopik endometrial yerleşime neden olduğu ve beraberindeki çevre dokudaki myometriyumda belli bir dereceye kadar hipertrofi ve hiperplaziye neden olduğu da bilinmektedir (1).

Adenomyozis tanısı klasik olarak ileri yaşlardaki hastaların histerektomi spesmenlerinin incelemesi ile konulmakta ve tedavisi de yapılmış olmaktadır. Ancak günümüzde kadınların çalışma hayatına aktif bir şekilde katılmaları sonucunda gebeliklerini 30'lu yaşların sonlarına hatta 40'lı yaşlara bırakmaları IVF merkezlerinde infertil hastalarda da non-invaziv yöntemlerle adenomyozis tanısının giderek artmasına yol açmıştır.

Adenomyozis 40-50 yaş arasındaki kadınlarda en sık olarak anormal uterin kanama (menoraji veya hipermenore) ve dismenore ile kendini göstermektedir. Diğer belirtileri arasında abdominal kramplar, karın şişliği, bel ağrısı, dispareni, bulantı, kusma ve menstrüel kanama sırasında büyük parça şeklinde pıhtı atılması sayılabilir. Pelvik muayenede, uterus genellikle yumuşak ve iridir, sıklıkla diffüz adenomyozis vakalarında normal boyutunun 2-3 katına çıkabilir. Hastaların ortalama üçte birinde hiçbir klinik belirti yoktur.

Endometriozis ise adenomyozise kıyasla daha genç hastalarda görülen infertilite ve pelvik ağrı gibi non-spesifik semptomlarla karakterize olup ancak ciddi morbiditelere yol açan ve uzun yıllar boyunca üzerinde daha çok durulmuş ve daha fazla bilimsel çalışma yapılmış bir jinekolojik antitedir.

Adenomyozisli olguların %35-50 oranında asemptomatik seyrettiği bildirilmiştir. Semptomatik olgularda ise en sık anormal uterin kanama, sekonder dismenore,

kronik pelvik ağrı, dispanü olabilmektedir. Son yıllarda adenomyozisin endometrioziste olduğu gibi pelvik ağrı, dismenore, menstrüel düzensizlik gibi semptomlara yol açmasının yanı sıra infertilite ve erken gebelik kayıplarına da yol açması nedeni ile adenomyozise ilgi artmıştır.

Adenomyozis nadiren izole olarak bulunur. Genellikle yüksek östrojen seviyeleri ile beraber görülen endometrial polip, leiomyoma, endometrial hiperplazi gibi durumlarla beraberliği östrojen bağımlı bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir.



TARİHÇE

Adenomyozis 19. yy ortalarında Rokitansky tarafından uzamış endometrial glandların hiperplastik stroma içine gömülü olduğu bir durum olarak tanımlamıştır. Daha sonra Schatz, Rokitansky tarafından tanımlanmış olan bu durumun aslında leiomyomun bir varyantı olduğunu iddia etmiş ve bu durumu ‘ fibroadenoma cysticus et polyposum’ olarak adlandırmıştır. Daha sonraki dönemde Chiari, uterin kornu ve proksimal fallopian tüp bölgesinde uterin kas dokusu içine endometrial glandların anormal büyümesini tarif etmiştir. Bu durumu ‘salpingitis istmica nodozum ‘ olarak tanımlamıştır. 1880 ve 1890 ‘larda bazı araştırmacılar adenomyozisin müllerian hücre dağılımındaki embriyonik sapmayı gösterdiklerini ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmacılara göre adenomyozis hiperplastik bazal endometriumun myometrial invazyonu sonucunda oluşmaktadır. 1893’ de Hauser idiopatik stromal hiperplazinin adenomyozise neden olduğunu ileri sürmüştür. Daha sonra Von Reclinghausen adenomyozise mezonefrik oluşumlardaki bir sapmanın neden olduğunu iddia etmiştir.

1890’ ların sonları ve 1900’ ların başlarında Mayer kronik endometritin invaziv endometrial hiperplaziden sorumlu olabileceğini bildirmiş ve bunu da adenomyometritis olarak adlandırmıştır. Cullen adenomyozis vakalarından pek çoğunun patogenezi bazal endometriumun invazyonu teorisi ile açıklamıştır. Ayrıca endometrial gland ve stroma tarafından oluşturulan intramyometrial tümör benzeri oluşumların adenomyomanın müllerian kalıntılardan köken alarak oluştuğunu öne sürmüştür. 1938’ de Taussing pelvik endometriozis için öne sürülen teorilerden biri olan lenfatik yayılımın adenomyozis için de geçerli olduğunu öne sürmüştür. 1961’ de Marcus adenomyozis gelişimini myometrium içinde yer alan totipotent hücrelerin endometrial hücrelere farklılaşarak adenomyotik odaklar oluşturması şeklinde açıklamıştır (2).

HİSTOPATOLOJİ

Adenomyozis ve endometriozis arasında semptom ve klinik olarak benzerlikler izlense de adenomyozis histopatolojik olarak endometriozisten temel farklılıklar göstermektedir. Histolojik ve immün histokimyasal çalışmalar, adenomyozisde görülen gland ve stromal yapının, bazal endometriuma benzer olduğunu göstermektedir. Adenomyotik odakta hormonal uyarılara yanıt nadirdir. Menstrüel siklus dönemine özgü tekrarlayıcı olaylar izlenmemektedir. Endometrioziste endometrial odak fonksiyonel olduğundan tekrarlayıcı olaylar izlenebilmektedir. Bu farklılığa dokular arasındaki kanlanma farkının yol açtığı bildirilmektedir. Endometrial ablasyon uygulanan endometriozisli hastalar tedaviden fayda görürken, adenomyotik odakların ablasyon sonrası proliferatif özellik kazanması bu teoriyi desteklemektedir.

TABLO 1 Endometriozis ve adenomyozis arasındaki histopatolojik farklar

ADENOMYOZİS	ENDOMETRİOZİS
Gland ve stroma bazal endometriuma benzer	Gland ve stroma fonksiyonel endometriuma benzer
Hormonal stimulanlara nadiren yanıt verir	Hormonal stimuluslara yanıt verir
Vaskularizasyondan fakirdir	Vaskularizasyondan zengindir
Endometrial ablasyon genellikle başarısızdır	Endometrial ablasyon başarılı

PATOFİZYOLOJİ

1.Endometriozis ile ilişki

Adenomyozis ve endometriozis arasındaki ilişkisi sıkça tartışılan konulardan birisidir. Endometriozis hastalarında yapılan manyetik rezonans (MRI) görüntülemesi sonucunda, % 27 oranında adenomyozis ile birliktelik tespit edilmiştir. İnfertil olgularda ise bu oran % 70'e kadar çıkmıştır (3,4). Şiddetli disparoni ve dismenoresi olan endometriozis hastalarında % 42.7 oranında adenomyozis belirlenmiştir (5). Retrograd menstürasyona neden olan uterin hiperperistaltizm, adenomyotik uteruslarda da gözlenmiştir. Tüm bu araştırmalar, endometriozis patofizyolojisi ile adenomyozis oluşumu arasında ortak mekanizmaların bulunabileceğini düşündürmektedir.

2. Gebelik ve Uterus Travması

Gebelik sayısı arttıkça adenomyozis sıklığı da belirgin olarak yükselir (6). Düşükler ve tekrarlayan küretajlar sonrasında, endometrial-miyometrial sınırdaki meydana gelen hasar, hiperöstrojenik ortamın artırdığı peristaltik hareketler ile şiddetlenir ve myometriyum içine endometrial dokuların invajinasyonuna zemin hazırlar (7,8,9). Oksitosin reseptörleri ve adenomyozis ilişkisini inceleyen bir çalışmada, bu reseptörlerin normal uterus oranla adenomyotik uterusda daha fazla olduğu tespit edilmiştir (10). Bu çalışmada, adenomyotik uterusda, kontraktilitenin kontrol edilemediği ve sonuçta disperistaltik hareketler ile ektopik endometrial odakların geliştiği ifade edilmiştir. Endometrial travma dışında, gebelikle ilişkili olarak derin plasental yerleşimin de, adenomyotik oluşumlara neden olabileceği ifade edilmiştir (11,12,13). Öte yandan, gebelik ve adenomyozis ilişkisini desteklemeyen yayınlar da mevcuttur. Yenidoğan fare endometriyumunda yapılan hasarın, adenomyozis oluşturmadığı gösterilmiştir (14). Retrospektif yapılan başka bir çalışmada, daha önce yapılan sezaryen operasyonları, endometrial küretaj veya uterus vakum aspirasyon uygulamalarının, adenomyozis riskini arttırmadığı, sadece endometrial hiperplazi olgularında riski yükselttiği tespit edilmiştir (15).

3. Endometrial Yatkınlık

Endometriozise ait hücrelerin, normal yerleşimli uterus içi endometrial hücrelerden çok daha invazif olduğu çalışmalarla desteklenmiştir (16). Hücreler arası birleşmeyi sağlayan E-kaderin eksikliği veya matriks metalloproteinaz (MMP) enziminin etkisiyle myometrial demetler arası birlikteliğin zayıflaması, invazyonu kolaylaştıran ve hızlandıran etkenlerdir (17,18). Ayrıca, adenomyozis dokusunun invazyon gücünün normal endometriumunkinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (19). Adenomyozise ait stromal hücrelerin, kollajen içine daha hızlı invaze olduğu tespit edilirken, miyositlerin, endometrial hücre invazyonuna yardımcı olduğu gösterilmiştir (20).

4. Myometrial Yatkınlık

Adenomyozisteki düz kas hücreleri ile normal myometrial düz kas hücrelerinin mikroskopik görünüşleri birbirinden farklıdır. Adenomyotik miyositlerde, hücre hipertrofisi gözlenirken, aynı zamanda sitoplazmik, nükleer ve intersellüler bağlantılarda, farklılıklar gösterilmiştir. Granüllü endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinin adenomyoziste artmış olarak belirlenmesi, artmış protein sentezini ve beraberinde hücre hipertrofisini ifade etmektedir (21). Adenomyotik miyositlerin, invazyonu destekleyen işlevleri daha önce de ifade edilmiştir (20). Bu konuda yapılan gen çalışmaları da adenomyozise ait farklılıkları ortaya koymuştur. Hücre motilitesi, değişimi, apoptoz ve karsinogenezi kontrol eden WNT5A gen ürünleri adenomyoziste anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir (22). Bu genlerin down-regülasyonu ile endometrial invazyonun kolaylaştığı düşünülmüştür. Sinir büyüme faktörü (NGF), kemikle ilişkili sinir faktörü (BDNF), diğer nörotropin reseptörleri ve bunları kodlayan genlerin aşırı ekspresyonu da adenomyotik dokularda gösterilmiştir (23). Bu maddelerin, myometrial hücrelerin, adenomyotik invazyona adaptasyonu artırdığı ifade edilmiştir (24).

5. Hormonal Anormallikler

Endometrium hormona duyarlı bir dokudur. Bu duyarlılık, adenomyozis patolojisinde de etkindir. Adenomyozis hastalarında, menstrüel kanda ölçülen östrojen değerlerinin, periferik kan ölçümlerinden fazla olması, lokal hiperöstrojeneminin, adenomyozis fizyopatolojisinde rol oynadığını göstermiştir (25). Tamoksifen kullanan veya dietilstilbesterona (DES) maruz kalmış hastalarda

adenomyozisin daha sık görülmesi de, hiperöstrojenik etkiyi desteklemektedir (26-28). Myometrial hipertrofi ve hiperplazinin de lokal hiperöstrojenik ortamdan beslendiği ifade edilmektedir. Sıçanlara in utero veya neonatal dönemde tamoksifen ve DES verilmesi ile adenomyotik değişiklikler ve myometrial dejenerasyon olduğu tespit edilirken, bu şekilde adenomyozisin intrauterin başlayabilme ihtimali gösterilmiştir (23, 29). Hayvan çalışmaları hiperprolaktineminin adenomyozis oluşumunda etkili olduğu göstermişse de, insan üzerinde böyle bir mekanizma tespit edilememiştir (30).

6. Lenfatik İnvazyon

Adenomyotik uterusun patolojik incelemelerinde, lenf damarları boyunca izole endometriotik nodüller izlenmiştir. İntramyometrial lenfatikler içinde endometrial dokuların gözlenmesi, lenfatik kanalların, invazyon ve yayılımında, malign hastalıklardakine benzer bir mekanizma ile etki gösterebileceğini düşündürmüştür (31).

7. Neoanjiogenez

Adenomyotik dokularda yeni damar oluşumlarının artışı, patofizyolojide ileri sürülen mekanizmalardan biridir. Çalışmalar arasında fikir birliği olmamakla birlikte, mikroskobik boyutta damar yoğunluğu artışının, MMP 5 ve 9 artışı ile paralel gittiğini gösteren yayınlar, parakrin etkilerin, hem yeni damar yapımını tetiklediğini hem damar invazyonunu kolaylaştırdığını göstermektedir (32). Adenomyozis ile MMP ilişkisini gösteren daha ileri bir çalışmada, adenomyotik hasta grubunda, MMP-2 gen polimorfizmi tespit edilmiş ve invazyona izin verecek değişimlerin olabileceğine dikkat çekilmiştir (33).

8. İmmün Sistem

Adenomyozis oluşumunda da immün sistemin etkili olduğunu düşündüren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda adenomyozisli olgularda endometriozisli olgularda olduğu gibi ektopik endometrial dokuda ötopik endometrial dokudan farklı olarak infertilite ve erken gebelik kaybı etyolojisinde rol oynadığı iddia edilen class 2 HLA DR ekspresyonunda artış (34-35), integrin ve cadherin gibi adezyon molekülleri ekspresyonunda anormallik (36-37) etyolojisinde rol oynadığı bildirilen

otoimmüniteyi işaret etmesi bakımından anlamlı olan otoantikör üretimi ile ilişkili makrofaj artışı (38-39), fosfolipidlere karşı gelişen otoantikörlerin varlığı, otoimmün yanıtla ilişkili kompleman komponentlerinin varlığı (37-40), ayrıca ısı şok proteinleri (HSP) ve endometrial hücrelerde hücre içi reseptör yanıtı ile ilişkili olan bu moleküllerin ekspresyonunun artışı bildirilmektedir (37).

9. TIAR (Doku Hasarı ve Onarımı Teorisi)

Temelde, doku hasarı ve onarım mekanizması, yaralanmanın 2 ana aşamasından meydana gelmektedir.

İlk adım yaralanması muhtemelen üreme hayatının erken döneminde görülür. Bu dönemde; Uzun süren foliküler faz gibi nedensel bir olay olabilir. Bunların hepsi yükselmiş veya uzamış E2 seviyeleri ile karakterizedir ve bu olaylar, fundo-kornual bölgeye yakın olan endometrial-myometrial ara yüzde myositlerin ve fibroblastların aşırı gerilmesine ve yaralanmasına yol açabilir. Bu ilk adım yaralanmasıdır ve mikroskopik düzeyde fokal olarak başlar. Bu bölgede myositlerin ve fibroblastların aşırı gerilmesi uterin peristaltise neden olur ve bu durum yerel E2 üretimine neden olur.

İkinci adım yaralanması; E2 seviyesi arttıkça parakrin tarzda myometriyum üzerinde etki yapar ve muhtemelen endometrium oksitosin ve reseptörünün aracılık ettiği uterin peristaltik aktiviteyi artırır. Yüksek seviyedeki E2 ve oksitosin birlikte hiperperistaltisi ile yaralanmayı arttırabilmektedir(41)

Sonunda hiperperistaltis, aşırı uterin travmatizasyona, endometrium fragmanlarının ayrışmasına ve periton boşluğuna transtubal dislokasyona neden olurken, sırasıyla pelvik endometriozis ve adenomyozise neden olan bazal endometriyumun altta yatan myometriuma infiltratif olarak büyümesine neden olur.

TIAR mekanizmasının bir sonucu olarak; Endometriosis ve adenomyosisli hastaların eutopic ve ectopic endometriumları endokrin bir bez gibi lokal E2 üretirler (aberran aromataz ekspresyonu ile birlikte). Bu durum beraberinde intrinsek endometrial anormallere sebep olabilir. Artan E2 düzeyleri nedeniyle uterin hiperperistaltis meydana gelir ki, bu da anormal utero-tubal sperm transportuna sebep olarak adenomyozis ile ilişkili infertilitede rol oynayabilir.

TANI

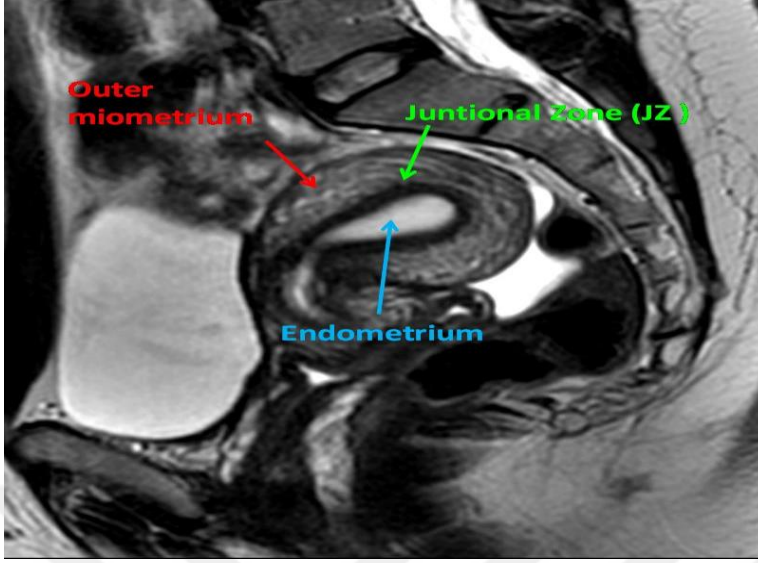
Endometrial ve iç myometrial bileşkenin incelenmesine olanak sağlayan görüntüleme yöntemleri adenomyozis tanısı için fikir verir. Kesin tanı ise patolojik inceleme sonucunda, myometrium içindeki endometrial bezlerin ve stromal dokuların gözlenmesiyle konulur. Tanıda en sık kullanılan yöntemler, transvajinal ultrasonografi (TVS) ve manyetik rezonans (MR) görüntülemidir. Histerosonografi ve transabdominal ultrasonografi, genellikle yetersiz duyarlılığa sahiptir, pratik kullanımda güven verici değildir ve zaman kaybettirici olabilir. Bilgisayarlı tomografi, yumuşak dokuların değerlendirmelerinden ziyade kemik dokunun incelenmesinde daha başarılı olduğu için, adenomyozis tanısında etkili değildir.

1.Magnetik Rezonans İnceleme

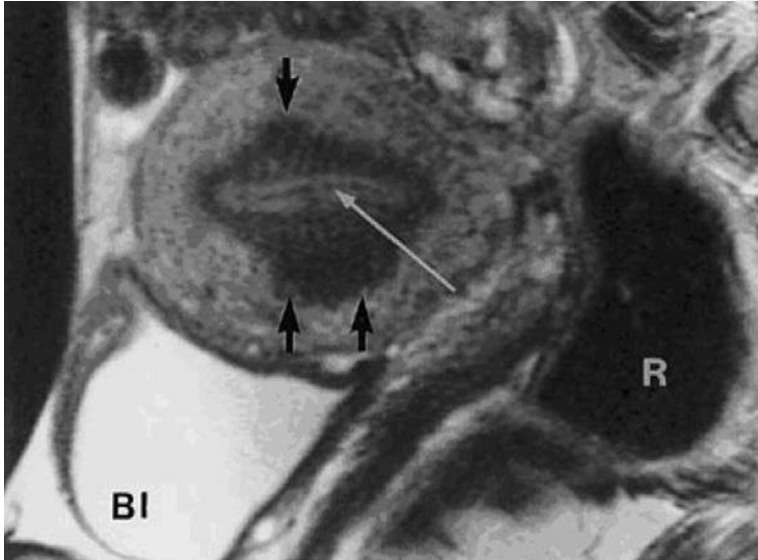
Endometrium, iç myometrium ve dış myometrium MR incelemesinde farklı yoğunluk sinyalleri verir (34). Endometriumun myometrium ile birleştiği yer, junctional zone (JZ), archimyometrium, iç myometrium, endometrial-myometrial interfaz, transizyonel bölge veya subendometrial myometrium olarak adlandırılır ve MR incelemesinde asıl odaklanılan bölgedir. Normal bir uterusda, JZ, MR incelemesinde düşük yoğunluklu myometrial bant şeklinde gözlenirken, TVS'de yüksek rezolusyonlu subendometrial halo şeklinde izlenir (35, 36). Bu görüntünün nedeni yoğun su içeriği ve zengin kan damarları varlığı olabilir (37).

Adenomyozis olgularında JZ bölgesinde meydana gelen değişimler, basit kalınlaşma, nodüler dejenerasyon ve fokal adenomyoma şeklinde olabilir (38). JZ kalınlığı ölçümlerinde, adenomyozis için belirlenmiş bir kesme değeri yoktur. Genellikle 5-12 mm arası normal kabul edilirken, >12 mm değerleri adenomyotik kalınlaşma olarak yorumlanır (39). Adenomyoma, yuvarlak veya oval şekilde, sınırları net olmayan, çoğu zaman arka duvara yerleşen intramural kitle görünümündedir. Bu özellikleri ile miyomdan ayırt edilebilir.

ŞEKİL 1



ŞEKİL 2



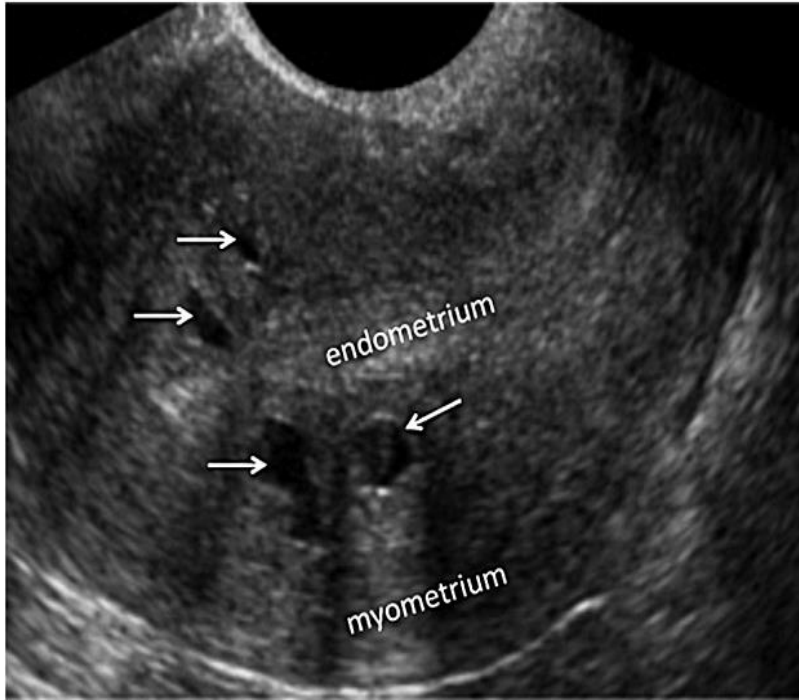
2. Transvajinal ultrasonografi

Sonografik incelemede, adenomyozis, hipoekoik ve heterojenik myometrium şeklinde görülür (40). Hipoekoik alanlar, myometrial düz kas hücre hiperplazisini gösterirken, heterojenik alanlar da küçük, heterotropik endometrial dokunun yansımasıdır. Myometrium içinde 5 mm'den daha küçük kistik görüntüler, genişlemiş endometrial bezlerin ve/ veya kanama odaklarının belirtisidir. Bu kistik

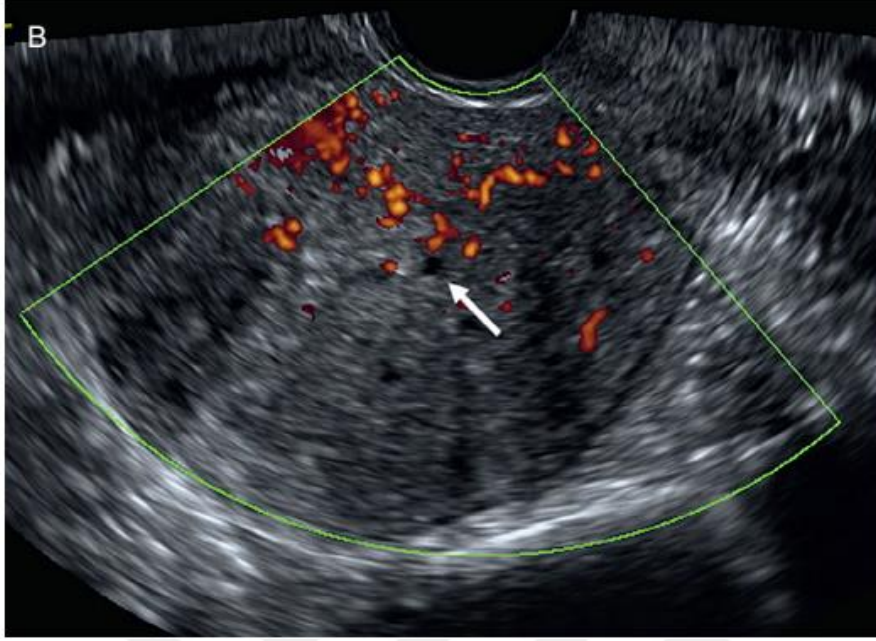
görünüm, hastaların % 50'sinden daha azında gözlenir. TVS bulguları içinde, genel olarak büyümüş uterus ve posterior duvar genişlemesi dikkati çeker. Genişlemiş posterior duvar içinde, düzensiz kistik boşluklarla birlikte, hipoekojen miyometrial görünüm mevcuttur. Endometrium ile myometrium arası geçiş, bazı bölgelerde netliğini kaybetmiştir (42). Adenomyozis tanısında TVS duyarlılığı % 80-86 ve özgünlüğü % 50-96 arasında değişebilir (43).

Ultrasonografinin etkinliğini artırmak amacıyla, Doppler çalışmaları da yapılmıştır (44). Özellikle leiomyom ayırıcı tanısında, Doppler ultrasonografinin faydalı olacağı sonucuna varılmıştır. Adenomyomların % 87'sinde, vaskülarizasyonun, kitle içinde ve çevresinde gelişigüzel dağıldığı gözlenirken, leiomyomda bu dağılımın kitlenin çevresinde odaklandığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada, adenomyomlarda pulsatilite indeksi >1.17 tespit edilirken, bu değer leiomyomlarda <1.17 olarak ölçülmüştür.

ŞEKİL 3



ŞEKİL 4



TEDAVİ

Tedavi ilkeleri, klinik belirtilere ve infertilite varlığına göre değişir.

1. Tıbbi Tedavi

Tıbbi tedavide amaç, ektopik endometriozis odaklarının büyümesini ve etkinliğini durdurmaktır. Çoğu zaman, tıbbi tedavi sonrasında, klinik belirtiler yeniden oluştuğu için hasta memnuniyetine ulaşmak mümkün olmayabilir. Bu nedenle, cerrahi yöntemler, hastalar tarafından daha sık talep edilebilmektedir.

Gonadotropin Releasing Hormon Analogları (GnRH-a), diffüz adenomyozisin tedavisinde etkili olabilmektedir. Imaoka ve arkadaşlarının 6 ay süre ile uyguladıkları GnRH-a tedavisi sonrasında, myometrial JZ kalınlığı ve asimetrik adenomyozis odakları anlamlı şekilde gerilemiştir (45).

2. Levonorgestrel Salınlı İntrauterin Sistemler

Endometrial desidualizasyon ve takip eden atrofi sayesinde adenomyozisteki menorajiyi tedavi eder. Levonorgestrel ile estrogen reseptörleri azalır, uterus boyutları küçülür ve kontraktilite düzeni normale döner (46). Uterusun küçülmesi, menorajiyi düzelttiği gibi dismenoreye de olumlu etkide bulunur. Prostaglandin sentezinin progesterin etkisi ile baskılanması, dismenorenin düzelmesini sağlayan diğer bir etkidir.

3. Uterin Arter Embolizasyonu

Adenomyozisle ilişkili klinik belirtilerin gerilemesi ve uterus boyutunun küçülmesi yönünde oldukça etkili bir yöntemdir. Özellikle menoraji ve dismenorenin giderilmesinde kayda değer sonuçlar elde edilmiştir. Embolizasyon sonrası yapılan MRI ölçümleri, uterus boyutlarındaki küçülmenin anlamlı sonuçlarını göstermiştir (47). Benzer bir çalışma; uterin arter embolizasyonu yapılan hastaların 12 aylık takibi sonucunda, klinik belirtilerin % 92 oranında gerilediğini göstermiştir.

4. Endometrial Ablasyon

Endometrial dokunun tahrip edilerek, fonksiyonel kanamaya neden olan doku hacminin azaltılmasıdır. Öncesinde, sonohisterografi veya histeroskopi ile uterin

kavite değerlendirilmeli, şüpheli polip, myom veya malignansi ekarte edilmelidir. Medikal tedavilerin çeşitlenmesi, yaygınlaşması ve ablyon sonrası histerektomi ihtiyacının, adenomyosis hastalarında daha fazla olması nedeniyle, ablatif uygulamalar son yıllarda azalmıştır.

5. Histerektomi

şiddetli klinik belirtileri olan ve doğurganlığını tamamlamış bulunan hastalarda tercih edilir. M¼mk¼nse minimal cerrahi y¼ntemler kullanılmalıdır. Overlerin bırakılması, menopoza bağlı vazomotor ve ¼rogenital belirtileri geciktirmek adına tavsiye edilmektedir.



Granülisin, sitotoksik T lenfositleri ve doğal öldürücü hücrelerin sitolitik granüllerinde bulunur. Granülisin, hem amino hem de karboksi terminalinde 9-kDa (kilodalton) formunda bölünen 15-kDa formunda yapılır. 15 kDa formu yapısal olarak salgılanmaktadır ve fonksiyonu zayıf şekilde anlaşılmıştır. 9 kDa formu reseptör aracılı granül ekzositozu ile serbest bırakılır. 9 kDa granülisin gram-pozitif ve gram-negatif bakteri, mantar / maya ve parazitler dahil olmak üzere tümörlere ve mikroplara karşı geniş ölçüde sitolitikdir. Hem tüberküloz hem de sıtmanın etkenlerini öldürür. Granülisin ayrıca T lenfositleri, monositleri ve diğer enflamatuar hücreler için bir kemoatraktan olup, aktive edildiğinde salınan T hücresi (RANTES), monosit kemoatraktan proteini (MCP) -1, MCP-3, makrofaj enflamatuar protein (MIP) -1 α , interlökin (IL) -10, IL-1, IL-6 ve interferon (IFN) - α 'dan oluşan gruptan seçilir. Granülisin enfeksiyon, kanser, transplantasyon, otoimmünite, cilt ve üreme bozuklukları gibi sayısız hastalıkta rol oynar. Granülisin küçük sentetik formları yeni antibiyotikler olarak geliştirilmektedir. Tam uzunluktaki formların çalışmaları, çok çeşitli hastalıklarda kullanılmak üzere yeni teşhis ve terapötikler doğurabilir.

Üreme biyolojisi; Üreme organlarının bağışıklık fonksiyonlarının anlaşılması artmaktadır ve endometrium (48), erken gebelik desiduası (49) ve normal meme epitelinde (50) granülisin bulunmuştur. Plazma granülisin konsantrasyonları preeklamsi ile ilişkilendirilmiştir (51,52).

Kemotaksis; Hem sitotoksik hem de proinflamatuvar fonksiyonlara sahip defansinler gibi, granülisin çeşitli hücre tipleri için bir kemoatraktan (53). Rekombinant 9 kDa granülisin, T hücreleri, monositik ve NK hücresi tümör çizgilerini çeker, ancak Epstein-Barr virüsüyle dönüştürülmüş B hücresi çizgilerini çekmez. Granülisin, 10 nM'de CD4 + ve CD8 + T hücreleri ve monositler için maksimum kemotaktik aktivite gösterir. Kemotaksis boğmaca toksini tarafından inhibe edilir, bu da bir G-protein bağlı reseptörün rol oynadığını düşündürür ancak reseptör (ler) in kimliği bilinmemektedir.

İlave proenflamatuar etkinlikler; Kemotaksise ek olarak, rekombinant 9 kDa granülisin, RANTES, MCP-1, MCP-3, MIP-1 α , IL-10, IL-1 dahil, monositlerde ve ilgili tümör hücre çizgilerinde bir takım proenflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemektedir (XRCC-1), kemokin (CXC motifi) reseptörü 4 (CXCR-4) veya

TNF-a(tümör nekrozis faktör a) (54) ile CD14, X-ışını onarımı çapraz tamamlayıcı proteindir (IL-6 ve IFN- α değil).

Çalışmamız ise hem bu konuda olan bilimsel açığı bir ölçüde tamamlayabilir hem de bundan sonra yapılacak olan çalışmalar için yol gösterici olabilir niteliktedir. Ayrıca granülisin ve adenomyozis ilişkisi için yapılacak ilk insan çalışması özelliğindedir.

SFRP4; Bu proteinler Wnt sinyal yolağındaki regülatörler olup, embriyogenezin, hücre proliferasyonu, differensiyasyonu ve apoptozisini regüle eden proteinlerdir. SFRP-4'ün insan sekretuar endometriyumunda proliferatif faz endometriyumuna göre daha düşük seviyelerde eksprese edildiği gösterilmiştir (55). QRTPCR ile saptanan SFRP1 seviyesi tümörlerde ve non-neoplastik endometriumda son derece az ölçülmüştür. SFRP4'ün β -catenin üzerinden Wnt sinyal yolunu kullanarak tümör supresör rol oynadığını gösteren kanıtlar mevcuttur (53,55). β -catenin seviyesinin birçok tümörde düşük olduğu yapılan analizlerde gösterilmiştir. Adenomyozisli olgularda da bir neoplastik süreç olduğu göz önüne alınırsa SFRP4 düzeyinin düşük olduğu tahmin edilebilir. SFRP-4 WNT (örn., WNT6; 604663) sinyalleme kaskadı, hücre iskelet sisteminin yeniden düzenlenmesi, apoptoz ve proliferasyonun düzenlenmesinde rol oynar. WNT aracılı 'frizzled' reseptörlerin (örn., FZD2; 600667) simülasyonu, beta-catenin yolunu, mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) kaskadlarını ve G proteinine bağlı yolları harekete geçirebilir. WNT / frizzled yolağının sinyal verme fonksiyonu, WNT'lere veya kırık reseptörlere bağlanan salınmış frizzled-bağlı proteinler (örn., SFRP1; 604156) ile antagonize edilir.

SFRP4, karsinogenezde rol oynayan bir yol olan Wnt sinyalizasyonunun bir inhibitörü olarak sınıflandırılır(56). Sonuç olarak, SFRP4'ün bir tümör supresörü olması ve agresif kanserde down regülatör olması bekleniyor.

İlerlemiş ve agresif prostat kanseri arasındaki moleküler farklılıkların artan bilgisi, gelişmiş risk katmanlaması ve tedavi seçimi için gereklidir. Serum frizzled-related protein 4 (SFRP4), kansere bağlı Wnt yolağının modülatörüdür ve daha önce prostat kanseri agresifliği için potansiyel bir belirteç olarak önerilmiştir. Bir çalışmada dokuz bağımsız kohortta (n = 2157) SFRP4 gen ekspresyonu ve agresiflik arasındaki ilişkiyi araştırmış ve doğrulanmıştır. Tüm kohortların diferansiyel ifadesi ve kombine

meta-analizi ile normal örneklere kıyasla kanserde SFRP4 ekspresyonu ve düşük sınıf grubu örnekleri (57,58) ile karşılaştırıldığında yüksek SFRP4 ekspresyonu saptanmıştır (59,60). SFRP4 ekspresyonu, yedi kohortun altısında ve genel analizde biyokimyasal rekürrensın belirgin bir öngörücüsüdür ve bir kohortta metastatik olayın önemli bir öngörücüsüdür. Metabolik bilginin mevcut olduğu çalışma kohortunda, SFRP4 ekspresyonu agresif prostat kanseri için daha önce önerilen iki biyolojik belirteç olan sitrat ve spermin konsantrasyonları ile anlamlı korelasyon göstermiştir. SFRP4 immünohistokimyası bağımsız bir kohortta (n = 33) agresiflik ile ilişkili bulunmamıştır. Sonuç olarak, yüksek SFRP4 gen ekspresyonu ameliyat sonrası yüksek grade grubu ve nükseden prostat kanseri ile ilişkili olarak saptanmıştır. Prostat kanserinde SFRP4'ün mekanik ve klinik yararlılığını araştıran gelecek çalışmalara gerek vardır. Önerilen çalışma bu ilişkiyi araştıran ilk insan çalışması olduğu gibi sonuçlarıyla bu yolağın önlenmesi veya durdurulması sayesinde hastalığın tedavisi/gelişiminin yavaşlatılması için yeni ajanların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Vaskular endotelial growth faktor (VEGF) angiogenezi uyaran en önemli faktörlerden biridir. VEGF ekspresyon seviyesi dokuların angiogenez seviyelerini yansıtmaktadır (57,58). Daha önce yapılan çalışmalarda gösterildiği gibi VEGF tümöral dokularda da angiogenezi arttırmaktadır (59). Buna ek olarak VEGF'in angiogenez üzerindeki uyarıcı etkisi ektopik endometrial glandular epitelyal hücrelerin gelişmesini de sağlar (61). VEGF bu özellikleriyle endometriyumun proliferasyon ve infiltrasyon yeteneklerini artırarak myometriuma invazyonunu ve böylece adenomyoz lezyonunun derinliğinin artmasını sağlayabilir. VEGF serum seviyelerinin ölçülmesi ise hastalığın derecesini anlamak, buna göre tedaviyi belirlemek ve tedavi sonrası hastanın takibinde önemli yönlendirmeler sağlayabilir.

Gebelikten önce endometriyumda tüm lenfositlerin %50-60'ını T hücreleri oluşturmaktadır. Bu hücreler T helper, T sitotoksik ve T regülatuar hücrelerdir (60). Fakat bu dönemde T hücrelerinin dağılım yüzdeleri ve fonksiyonları hakkında detaylı bilgi yoktur (62).

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), aynı zamanda vasküler geçirgenlik faktörü (VPF) olarak da bilinir ve başlangıçta bir endotel hücresine spesifik mitojen olarak tanımlanmıştır. VEGF, tümör hücreleri, makrofajlar, trombositler,

keratinositler ve böbrek mesangial hücreleri de dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilir. VEGF'nin aktiviteleri vasküler sistemle sınırlı değildir; VEGF, kemik oluşumu, hematopoez, yara iyileşmesi ve gelişim gibi normal fizyolojik işlevlerde rol oynar.

Kanserleri tedavi etmek için anti-VEGF stratejileri, VEGF' nin pro-anjiyojenik fonksiyonunu hedeflemek ve böylece neovaskülarizasyonu inhibe etmek üzere tasarlanmıştır. Bununla birlikte, anti-VEGF tedavilerinin ikili bir etkisi olabilir. VEGF ile doğrudan tümör hücrelerinin uyarılmasının hücreleri apoptozdan koruyabileceği ve konvansiyonel kemoterapi ve radyoterapiye karşı direncini arttırdığı öne sürülmüştür. Kemoterapi ve radyoterapinin tümörler içinde VEGF'yi arttırdığı gösterilmiştir. Anti-VEGF terapilerinin bu nedenle hem VEGF' nin pro-anjiyojenik aktivitesini hem de VEGF'nin anti-apoptotik/sağkalım öncesi işlevlerini hedeflemesi muhtemeldir. Kemoterapi ve / veya radyoterapi ile anti-VEGF tedavileri kullanan kombinasyon tedavileri birçok tümör türüne karşı etkilidir; muhtemelen anjiyogenez inhibisyonuna ek olarak, VEGF blokajı tümör hücrelerini konvansiyonel tedaviye daha duyarlı hale getirir.

Gebe koyunlarda yapılan bir çalışmada uterin epitelde CD8+ CD45R+ $\gamma\delta$ T hücrelerinin perforin ve aynı zamanda mikroorganizmalar ve tümör hücreleri için sitotoksik olan granülisin eksprese ettikleri bulunmuştur (63). Diğer yandan spontan insan abortuslarında granülisin overekspresyonu tespit edilmiştir. Bu bulgular granülisin sadece fizyolojik değil aynı zamanda patolojik yollarda da etkili olduğunu göstermektedir (64). Gebelikte ve düşüklerde olduğu gibi adenomyozis olgularında da granülisin yeri tartışmalı ve çok az anlaşılmıştır. Granülisin, önce insan periferik kan mononükleer hücrelerinin aktivasyonundan sonra 'geç' (3-5 gün) olarak ifade edilen genler için bir ekran tarafından tanımlanan, sitolitik ve proenflamatuvar bir moleküldür (65).

ARAÇ-YÖNTEM

VEGF için spesifik antikor önceden bir mikroplakaya kaplandı. Standartlar ve numuneler, gözeneklere pipetle kondu ve mevcut olan herhangi bir VEGF, hareketsizleştirilmiş antikor ile bağlandı. Bağlanmamış maddeleri çıkardıktan sonra, oyuklara VEGF'ye spesifik biotin konjuge antikor eklendi. Yıkadıktan sonra, avidin konjuge Horseradish Peroksidaz (HRP) oyuklara eklendi. Bağlanmamış bir avidin-enzim reaktifini çıkarmak için bir yıkamayı takiben, bir substrat solüsyonu çukurlara eklendi ve renk ilk aşamada bağlanan VEGF miktarı ile orantılı olarak gelişti. Renk gelişimi durduruldu ve rengin yoğunluğu; Tespit Mesafesi: 31.25 pg / ml-2000 pg / ml, Hassasiyet: 25.297 pg / ml, Algılama Dalgaboyu: 450 nm de ölçüldü.

SFRP 4 için niceliksel sandviç enzim immunoassay tekniğini kullanıldı. SFRP4'e spesifik antikor önceden bir mikroplakaya kaplanmıştır. Standartlar ve örnekler kuyulara pipetle kondu, bağlanmamış herhangi bir maddeyi çıkardıktan sonra, SFRP4'e özgü biyotin konjüge edilmiş antikor, çukurlara eklenir. Sonra yıkama yapıldıktan sonra avidin konjuge Horseradish Peroksidaz (HRP) kuyulara eklendi.

Bağlanmamış bir avidin-enzim reaktif maddesinin çıkarılması için yıkamanın ardından, bir substrat solüsyonu kuyuya eklenir ve renk miktarı ile orantılı olarak gelişir. Renk gelişimi durdurulur ve rengin yoğunluğu; Detect Aralığı: 1.56 ng / ml-100ng / ml, Hassasiyet: 0.39ng / ml, Algılama Dalgaboyu: 450 nm de ölçüldü.

GRANÜLİSİN için spesifik antikor önceden bir mikroplakaya kaplandı. Standartlar ve numuneler, gözeneklere pipetle kondu ve mevcut olan herhangi bir granülisin, hareketsizleştirilmiş antikor ile bağlandı. Bağlanmamış maddeleri çıkardıktan sonra, oyuklara granülisine spesifik biotin konjuge antikor eklendi. Yıkadıktan sonra, avidin konjuge Horseradish Peroksidaz (HRP) oyuklara eklendi. Bağlanmamış bir avidin-enzim reaktifini çıkarmak için bir yıkamayı takiben, bir substrat solüsyonu çukurlara eklendi ve renk ilk aşamada bağlanan Granülisin miktarı ile orantılı olarak gelişti. Renk gelişimi durduruldu ve rengin yoğunluğu; Tespit Mesafesi: 3.12 ng / ml-200 ng / ml, Duyarlılık: 0.78 ng / ml., Algılama Dalgaboyu: 450 nm de ölçüldü.

BULGULAR-

Çalışmamıza 26 hasta dahil edilmiş olup yaş ortalaması 47 ± 7.29 , doğum sayıları ortalama 2 ± 1.27 dir. Bu hastaların 10 tanesi menometroraji, 5 tanesi myoma uteri, 1 tanesi adneksial kitle, 3 tanesi post menopozal kanama, 3 tanesi karın ağrısı, 1 tanesi HPV(human papilloma virüs) 31, 2 tanesi atipili kompleks endometrial hiperplazi ve 1 adet CIN(servikal intraepitelyal neoplazi) 3 nedeniyle opere edilmiş olup bu hasta grubu son üç ay içerisinde hormonal tedavi almamış ve sigara kullanımı son 1 ayda mevcut değildir.

Adenomyozis tanısı almayan 27 kontrol grubunda ise yaş ortalaması 47 ± 8.60 , doğum sayıları 2 ± 0.91 dir. Bu hasta grubunun 9 tanesi myoma uteri, 7 tanesi menoreji, 3 tanesi post menopozal kanama, 3 tanesi over kisti, 1 tansi pelvik organ prolapsusu, 1 tanesi endometrial kalınlaşma ve 2 tanesi cinsel kimlik bozukluğu nedeniyle histerektomi yapılmış hastalar olup bu hasta grubunda da son üç ay içerisinde hormon kullanım öyküsü ve son 1 ay içinde sigara kullanımı öyküsü bulunmamaktadır. Çalışmaya dahil olan tüm hastalardan preoperatif, postoperatif erken ve geç dönemde aynı şekilde kan alınmış olup çalışma öncesi santrifüje edildikten sonra elde edilen serum örneği aynı şartlarda saklanmıştır.

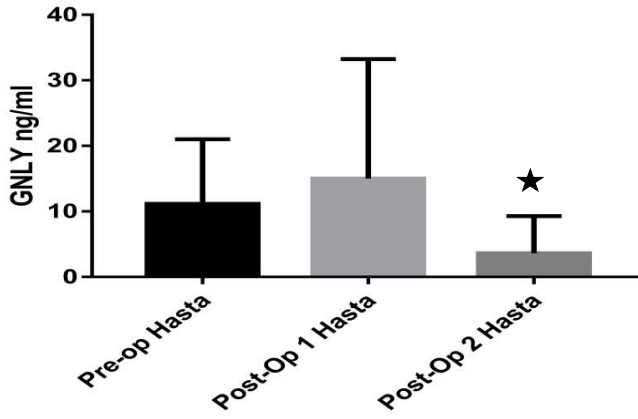
SONUÇLAR

I. SERUM GRANÜLİN DÜZEYLERİ

Adenomyozisli hastalardaki pre ve postoperatif serum granülisin düzeyleri karşılaştırılması

Adenomyozisli hastaların preoperatif ve postoperatif serum granülisin değerleri kıyaslandığında preoperatif ve erken postoperatif değerler açısından bir fark izlenmezken, geç postoperatif dönemdeki serum granülisin seviyelerinde preoperatif döneme göre bir düşme trendi görülmüştür ($p = 0.07$). Bununla birlikte geç postoperatif dönemdeki serum granülisin düzeylerinin erken postop dönemdeki düzeylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşmüş olduğu görülmüştür ($p = 0.003$).

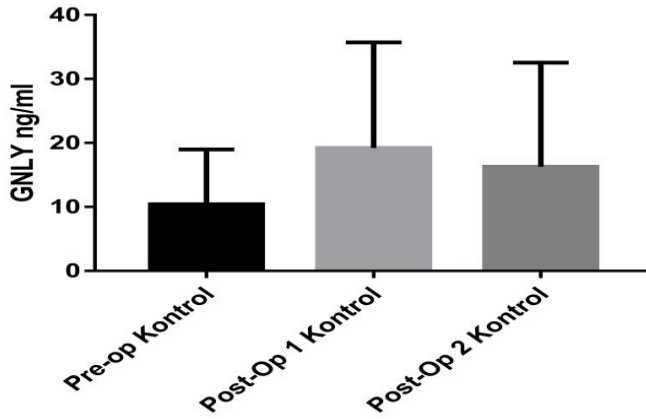
Grafik 1. Adenomyozisli hastalarda serum granülin düzeyleri karşılaştırılması



Adenomyozisi olmayan (Kontrol grubu) hastalardaki pre ve postoperatif serum granülin düzeyleri karşılaştırılması

Kontrol grubu olguların pre ve postoperatif granülin düzeyleri kıyaslandığında her 3 grup arasında da anlamlı bir fark olmadığı görülmekle birlikte, erken postoperatif dönemde preoperatif döneme göre bir artma trendi izlenmiştir ($p = 0.06$).

Grafik 2: kontrol grubu hastalarda serum granülin düzeyleri karşılaştırılması

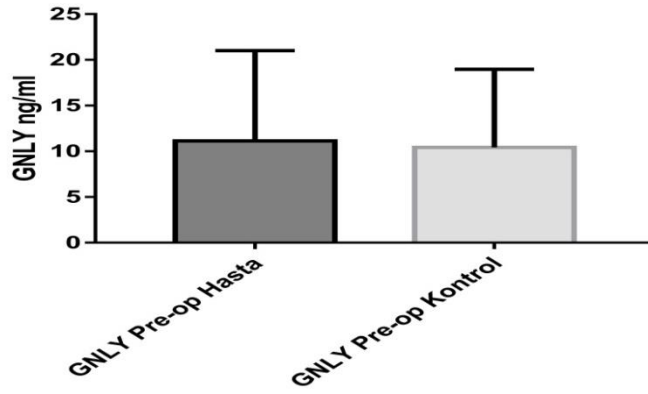


Adenomyozisi olan ve olmayan hastalardaki pre ve postoperatif serum granülin düzeylerinin karşılaştırılması

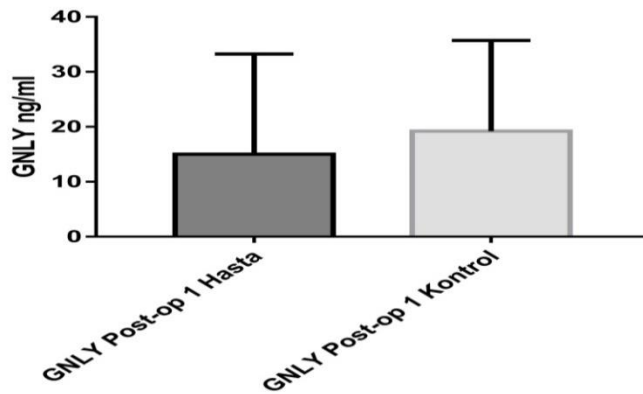
İki grup arasında preoperatif ve erken postoperatif serum granülin değerleri açısından fark izlenmezken, geç postoperatif dönemdeki serum granülin düzeyleri

adenomyozisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($p = 0.0004$).

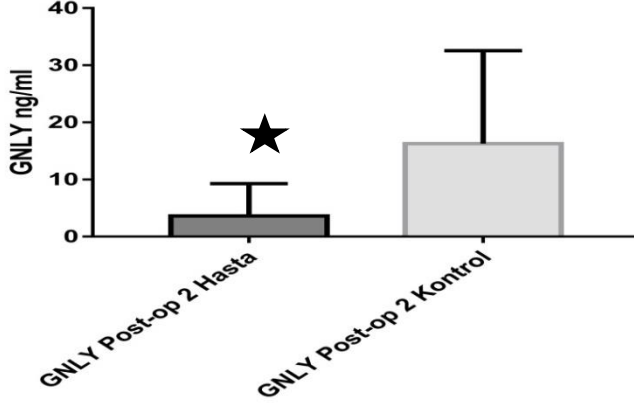
Grafik 3: Adenomyozisli ve kontrol grubunun preop granülisin düzeyleri karşılaştırılması



Grafik 4: Adenomyozisli ve kontrol grubunun erken postop granülisin düzeyleri karşılaştırılması



Grafik 5: Adenomyozisli ve kontrol grubunun geç postop granülisin düzeyleri karşılaştırılması

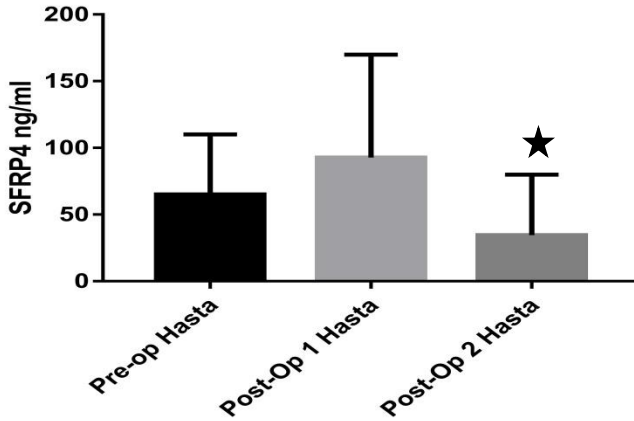


II. SERUM SFRP-4 DÜZEYLERİ

Adenomyozisli hastalardaki pre ve postoperatif serum SFRP-4 düzeyleri karşılaştırılması

Adenomyozisli hastaların preoperatif ve postoperatif serum SFRP-4 değerleri kıyaslandığında, aynı granülisin düzeylerinde olduğu gibi geç postoperatif dönemde erken postoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşme olduğu izlenmiştir ($p = 0.001$). Ancak preoperatif dönemdeki serum SFRP-4 düzeyleri ile postoperatif düzeyler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

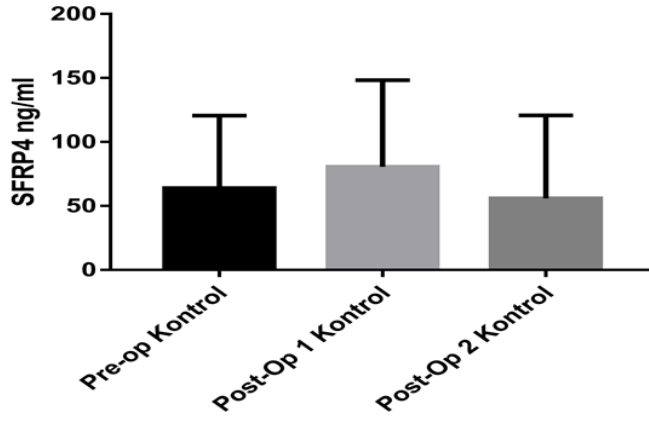
Grafik 6: Adenomyozisli hastalarda SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması



Adenomyozisi olmayan (Kontrol grubu) hastalardaki pre ve postoperatif serum SFRP-4 düzeyleri karşılaştırılması

Kontrol grubu olguların pre ve postoperatif serum SFRP-4 düzeyleri kıyaslandığında her 3 grup arasında da anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

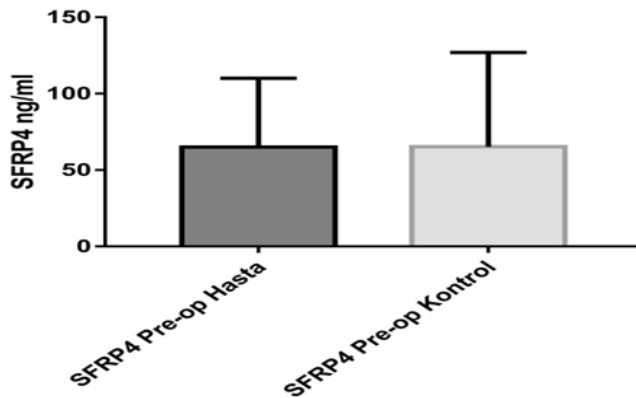
Grafik 7: Kontrol grubu hastalarda SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması



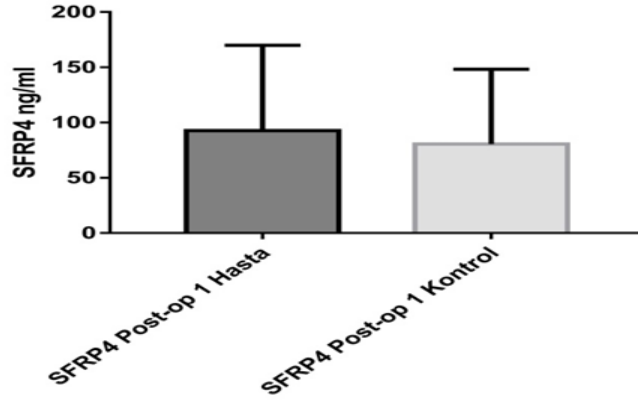
Adenomyozisi olan ve olmayan hastalardaki pre ve postoperatif serum SFRP-4 düzeyleri karşılaştırılması

İki grup arasında serum SFRP-4 düzeyleri açısından pre ve postoperatif dönemlerde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

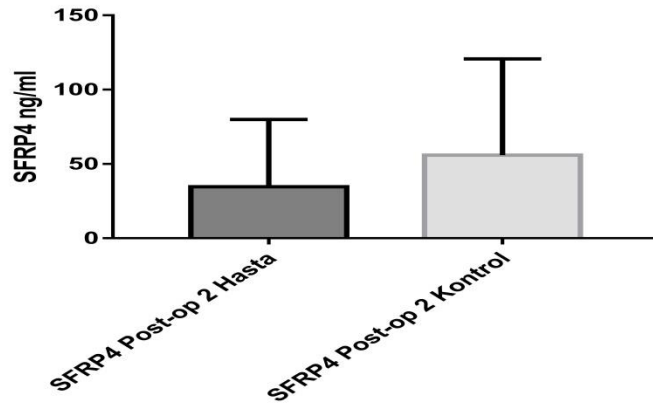
Grafik 8: Adenomyozis ve Kontrol grubu hastalarda pre op SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması



Grafik 9: Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda erken post op SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması



Grafik 10: Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda pre op SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması

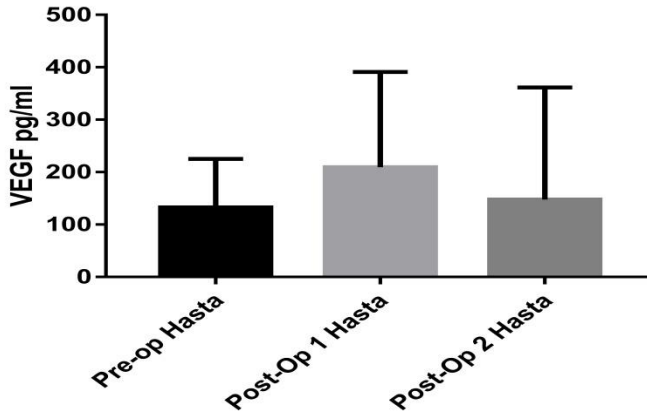


III. SERUM VEGF DÜZEYLERİ

Adenomyozisli hastalardaki pre ve postoperatif serum VEGF düzeyleri karşılaştırılması

Adenomyozisli hastaların pre ve postoperatif serum VEGF değerleri her 3 grupta da yakın düzeylerde bulunmuş olup gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir.

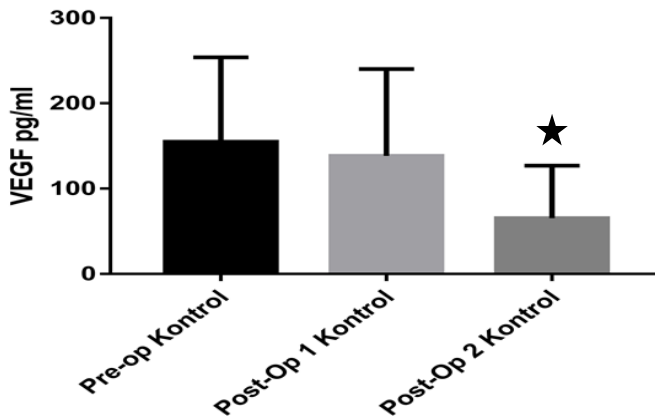
Grafik 11: Adenomyozis hastalarda VEGF düzeyinin karşılaştırılması



Adenomyozisi olmayan (Kontrol grubu) hastalardaki pre ve postoperatif serum VEGF düzeyleri

Kontrol grubu olgularda preoperatif ve erken postoperatif serum VEGF düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmezken, postoperatif dönemdeki VEGF düzeylerinin preoperatif dönemdeki düzeylere göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı görülmüştür ($p = 0.001$). Diğer taraftan, geç postoperatif dönemdeki VEGF değerlerinin erken dönemdeki düzeylere göre de anlamlı bir şekilde azalmış olduğu gösterilmiştir ($p = 0.009$).

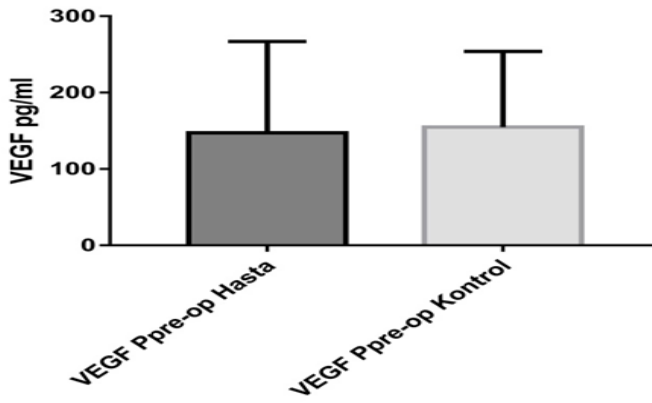
Grafik 12: Kontrol grubu hastalarda VEGF düzeylerinin karşılaştırılması



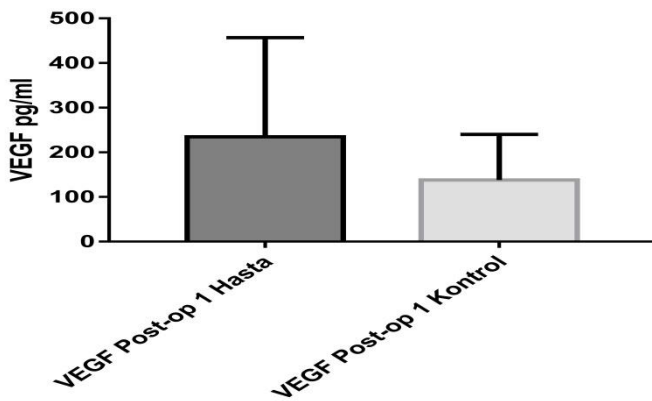
Adenomyozisi olan ve olmayan hastalardaki pre ve postoperatif serum VEGF düzeyleri

İki grup arasında preoperatif serum VEGF düzeyleri açısından anlamlı bir fark izlenmezken, hem erken hem de geç postoperatif dönemdeki serum VEGF düzeylerinin adenomyozisli grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olarak kaldığı izlenmiştir (erken postop dönem için $p = 0.04$; geç postop dönem için $p < 0.0001$).

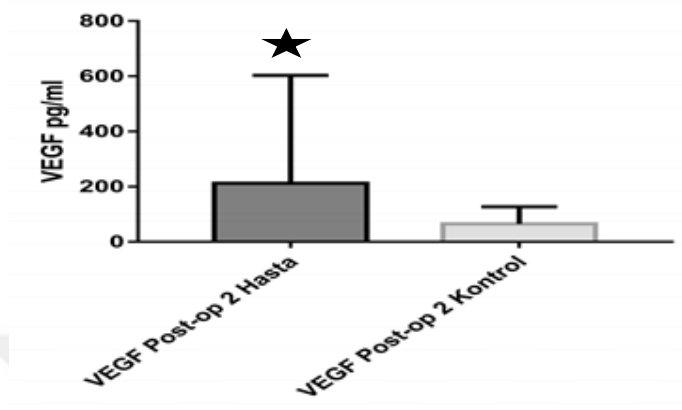
Grafik 13: Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda pre op VEGF düzeyinin karşılaştırılması



Grafik 14: Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda erken post op VEGF düzeyinin karşılaştırılması



Grafik 15: Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda geç post op VEGF düzeyinin karşılaştırılması



TARTIŞMA

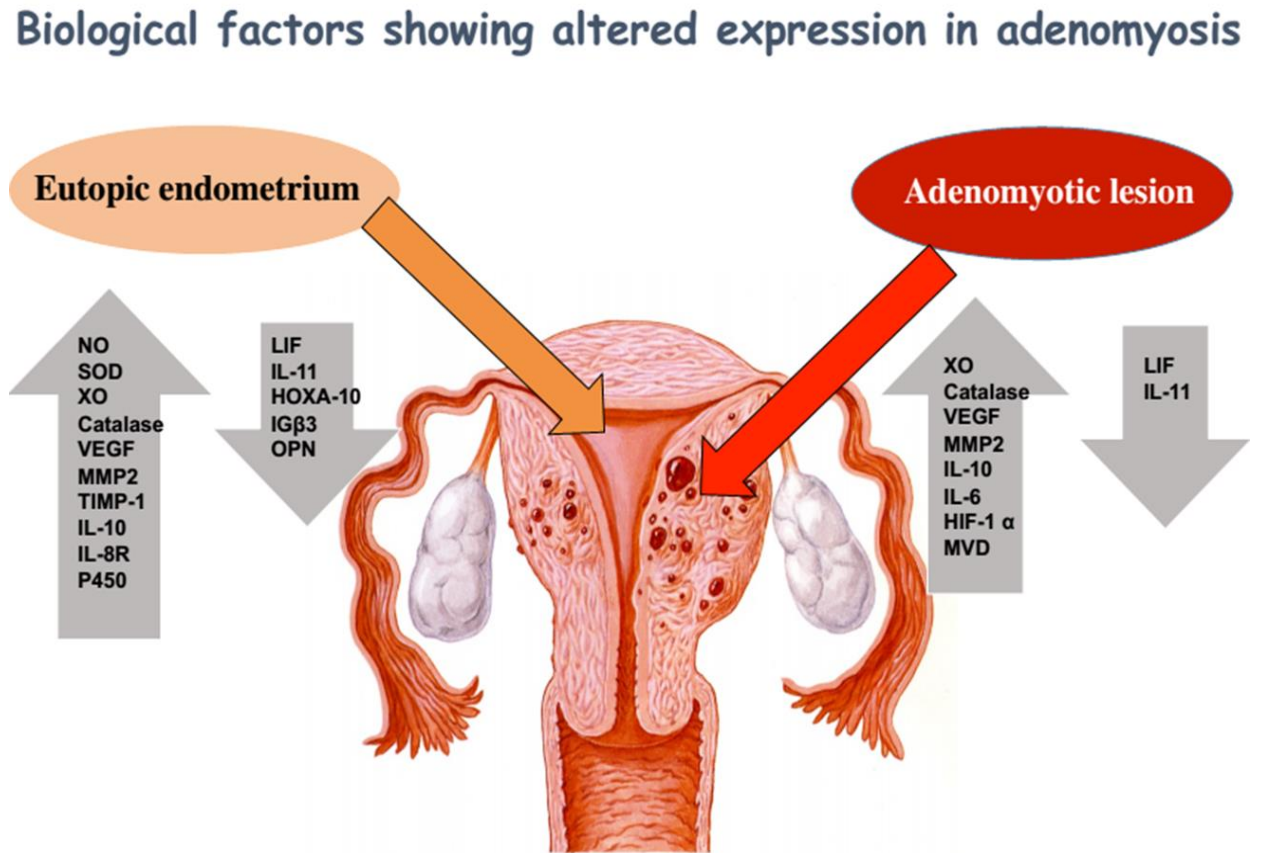
Endometrial bez ve stroma yapılarının beraberce myometrium içinde bulunması ve bu odakları çevreleyen myometrial dokularda bir dereceye kadar hiperplazi ve hipertrofi varlığı adenomyozis olarak tanımlanmaktadır. Adenomyozis temelde endometriozise benzer bir şekilde ektopik endometriyum dokusunun uterin kavite dışında bulunması ile karakterlidir, ancak menoraji ve dismenore gibi belli başlı semptomları ise endometriozisin tersine daha çok uterusla ilgilidir. Özellikle son yıllarda kadınların doğurganlık yaşını 30 lu yaşların sonlarına ve 40 lı yaşların başlarına ertelemeleri infertilite kliniklerinde adenomyozisin 3 boyutlu TV-USG ve MR görüntüleme yöntemleriyle non-invaziv bir şekilde tanı konmasına olanak sağlamış ve adenomyozisin klasik olarak bilinen aksine nullipar ve infertil hasta grubunda da izlenebileceğini göstermiştir.

Bununla birlikte hem endometriozisin hem de adenomyozisin patogenezi ortaya koymaya yönelik olarak son yıllarda yapılan moleküler ve hücresel düzeydeki birçok araştırma iki hastalığın da temelinde enflamasyon ve immün bir takım mekanizmaların rol oynayabileceğini ortaya koymuştur (41). Leyendecker ve ark. nın ileri sürmüş oldukları doku hasarlanması ve tamiri (TIAR) teorisi uyarınca adenomyozis ve endometriozis görülen hastaların uteruslarında reproduktif yaşam süresince 2 basamaklı bir hasarlanma meydana gelmektedir. İlk hasarlanma reproduktif hayatın erken dönemlerinde izlenmekte, bu dönemde uzamış folliküler fazlar, anovuluar sikluslar, büyük antral folliküller ve follikül persistansı ile karakterli siklusların sonucunda sistemik olarak uzamış ve artmış bir E2 seviyesi meydana gelmektedir. Bunun sonucunda uterusun fundo-kornual rafe bölgesindeki endometrial-myometrial bileşkedeki (bu bölgeye uterusun arşitektürü adı da verilmektedir) myosit ve fibroblastların fokal olarak aşırı bir şekilde uyarılması söz konusu olmakta ve bu da uterin peristalsismi arttırmaktadır. Artan bu peristalsizm nedeniyle enflamasyon kaskadı uyarılarak lokal bir E2 üretimi meydana gelmekte ve bu da de ikinci basamak hasarlanmayı tetiklemektedir. Lokal olarak üretilen bu E2 arşimiyometrium üzerine parakrin bir tarzda etki ederken artan endometrial oksitosin ve reseptörlerinin aracılığıyla uterin peristaltik aktivite daha da artmaktadır. Sonuç olarak artan hiperperistalsizm belirgin bir uterin travamaya, endometrial fragmanların

ayrışmasına ve bunların ya transtubal dislokasyonla peritoneal kaviteye geçerek peritoneal endometriozise veya alttaki myometriyuma doğru infiltrate olarak adenomyozise yol açtığı ileri sürülmektedir. Diğer taraftan her iki hastalıkta da ektopik endometrial dokularda ve karşılık endometriyum dokularında (ötopik endometriumlarda), hastalık olmayan bireylere göre aromataz ekspresyonunun varlığında gösterilmiştir. Bu aromataz ekspresyonu da bu dokulardaki lokal östrodiol yüksekliğini ve enflamasyon sonucu artan PGE 2 düzeylerini desteklemektedir.

Adenomyozin açısından bakılacak olursa, lokal olarak artan E2 ve PGE2 düzeyleri bu hastalardaki dismenore, menoraji ve infertilite gibi semptomları da açıklamaktadır. Bununla birlikte adenomyozisli hastalarda aynı endometriozisli hastalarda olduğu gibi birçok sitokin, kemokin, büyüme faktörleri gibi moleküllerin normal bireylere göre doku ve serum düzeylerinde farklı şekillerde ekspresyon oldukları gösterilmiştir.

ŞEKİL 5 Adenomyozisde ekspresyon edilen biyolojik faktörler (Harada T,2014)(66)



LIF was the first cytokine shown to be critical for implantation in mice.

Yapmış olduğumuz bu çalışmada adenomyozisli hastaların pre ve postoperatif dönemlerindeki serum granülisin, SFRP4, ve VEGF düzeyleri araştırılmıştır ve sonuçlar kendi içlerinde ve adenomyozisi olmayan hasta grubunda serum değerleri ile kıyaslanarak bu enflamatuar moleküllerin adenomyozis patofizyolojisindeki olası rolleri hakkında bilgi sahibi olunmaya çalışılmıştır.

Sitolitik ve proinflamatuvar bir molekül olan granülisin serum düzeyleri, opere olan adenomyozisli hastalarda özellikle geç postoperatif dönemde operasyon öncesi ve erken post operatif döneme göre daha düşük olarak bulunmuştur.(şu andaki mevcut bilgilerimize göre literatürde ne adenomyozisli hastalarda serum granülisin düzeyleri ne de adenomyozisli dokularda granülisin ekspresyonu ile ilgili bir çalışma bulunmaktadır). Bu bulgu opere edilerek adenomyozis odakları ortadan kalkan hastalarda serum granülisin düzeylerinin de düştüğü dolayısıyla adenomyozisli hastalardaki enflamasyona granülisin belki de lokal olabilecek katkısını göstermektedir. Bu bulguyu destekleyebilecek şekilde adenomyozisi olan ve olmayan olguların serum granülisin düzeyleri kıyaslandığında geç postoperatif dönemde, opere adenomyozisli hastaların serum değerlerinin, kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde azaldığı da görülmüştür.

SFRP proteinleri, Wnt sinyal yolağındaki regülatörler olup, embriyogenezin, hücre proliferasyonu, differansiasyonu adezyin ve apoptozisini modüle eden regülatör moleküllerdir. SFRP 4' ün insan sekretuar endometriumunda muhtemelen progesteronun inhibe edici etkisiyle azaldığı gösterilmiştir. Günümüzde adenomyozis ve SFRP 4 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışma literatürde bulunmamakla birlikte, endometriozisin patogenezinde en önemli konulardan birisi progesteron direnci varlığıdır. Endometriozis ve adenomyozisin ortak patogenik mekanizmalarla geliştiği varsayıldığında adenomyozisli olgularda da bir dereceye kadar progesteron direnci olması mümkündür. Kaldığı sistemik olarak verilen gestagenlere tam bir klinik yanıt almak adenomyozisli hastalarda da endometriozisli hastalardaki gibi mümkün olmayabiliyor. Yapmış olduğumuz araştırmada, adenomyozisli hastaların geç post op serum SFRP 4 değerlerinin pre-op değerlere göre anlamlı olmasa da daha düşük değerlere indiğini gösterdik. Vaka sayısının daha fazla olduğu serilerle yapılacak olan çalışmalarda bu düşüklüğün istatistiksel bir değerde kazanabilmesi de mümkündür. Diğer taraftan geç post operatif SFRP4 düzeylerinin erken post operatif

düzeyle göre anlamlı olarak düşük bulunması kontrol grubu olgularda pre ve post operatif değerler arasında böyle bir farkın izlenmemesi de ileri sürdüğümüz bu varsayımı destekleyen bulgulardır ve SFRP 4'ün adenomyozis patogenezinde olası rolüne işaret etmektedir.

Anjiogeneze önmlü bir sitokin olan VEGF ve reseptörleirnin endometriozisli hastaların ektopik ve ötopik endometriumlarındaki ekspresyonlarının artmış olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Adenomyozisle ilgili olarak da endometriozisle ilgili çalışmaların sayısı kadar çok olmasa da adenomyozisli hastaların adenomyotik dokularında ve ötopik endometriumlarında VEGF ekspresyonunun artmış olduğu gösterilmiştir.

TABLO 2 Adenomyozis ilişkili infertilitede konsantrasyonu değişen implantasyon faktörleri (Reproductive bioMedicine Online (2012)24,35-46)(67)

Table 1 Implantation factors with altered concentrations in adenomyosis-associated infertility.

<i>Publications</i>	<i>Factors affected</i>	<i>Effect</i>
Goteri et al. (2009)	Hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α)	Increased
Yang et al. (2006)	Interleukin-6	Increased
Ulukus et al. (2006)	Interleukin-8 receptor CXCR1–CXCR2	Increased
Wang et al. (2009)	Interleukin-10	Increased
Li et al. (2006), Tokyol et al. (2009)	Matrix metalloproteinases (MMP2 and MMP9)	Increased
Li et al. (2006), Goteri et al. (2009)	Vascular endothelial growth factor	Increased
Li et al. (2006)	Microvessel density (MVD)	Increased
Yen et al. (2006), Xiao et al. (2010)	Leukaemia inhibitory factor (LIF)	Decreased
Yen et al. (2006)	Interleukin-11	Decreased
Yen et al. (2006)	LIF-receptor α	Decreased
Fischer et al. (2011)	HOXA10	Decreased
Wicherek (2009)	RCAS1	Decreased
Lessey et al. (2006)	Cytochrome P450	Increased
Ota et al. (1999)	Nitrogen oxide synthase, xanthine oxidase, superoxide dismutase	Increased
Igarashi et al. (2002)	Catalase	Increased

Bizim araştırmamızda, adenomyozisli hastaların pre ve postoperatif dönemdeki serum VEGF düzeyleri açısından bir fark izlenmezken, kontrol grubu olgularda hem geç postoperatif dönemin preop döneme hemde erken post operatif dönemdeki düzeylerinin preoperatif döneme göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Diğer taraftan adenomyozisi olan ve olmayan olguların pre ve post operatif serum VEGF düzeylerinin hem preoperatif hemde postoperatif dönemde daha yüksek olarak

kaldığı görülmüştür. Bu sonuçlar adenomyotik odağın histerektomi ile çıkartılmasına rağmen VEGF' ün serumda yüksek olarak kalmaya devam ettiğini yani adenomyozisteki inflamasyonun sadece lokal olmadığını aynı zamanda sistemik de olduğunu göstermektedir. Ayrıca kontrol grubundaki histerektomi endikasyonları da her iki grup arasında serum VEGF düzeyleri farklılığını açıklayabilir.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu araştırma sonucunda adenomyozisli hastaların serum VEGF, granülin ve SFRP 4 düzeyleri pre ve postoperatif dönemdeki düzeylerle kıyaslanmış aynı zamanda kontrol grubu olgularıyla da kıyaslanmıştır.

Adenomyozisli olgularda geç postoperatif dönemdeki serum granülin seviyelerinde preoperatif döneme göre bir düşme trendi görülmüştür ($p = 0.07$). Yine geç postoperatif dönemdeki serum granülin düzeyleri adenomyozisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir azalma göstermiştir ($p = 0.0004$). Adenomyozisli hastalarda serum SFRP-4 değerleri kıyaslandığında, aynı granülin düzeylerinde olduğu gibi geç postoperatif dönemde erken postoperatif döneme göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşme olduğu izlenmiştir ($p = 0.001$). Serum VEGF düzeylerinde ise kontrol grubu olgulara göre adenomyozisli olgularda postoperatif dönemlerde bir azalma olmadığı görülmüştür.

Araştırılan moleküllerin adenomyotik dokular düzeyinde immünohistokimyasal yolla veya protein düzeyinde gösterilmesi ve kıyaslanması çalışmamızın sonuçlarını desteklemek açısından önemli olabileceğinden, bu yönde yapılacak daha ileri çalışmalar aydınlatıcı olacaktır.

TABLO ŞEKİL DİZİNİ

TABLO 1 Endometriozis ve adenomyozis arasındaki histopatolojik farklar

TABLO 2 Adenomyozis ilişkili infertilitede konsantrasyonu değişen implantasyon faktörleri

ŞEKİL 1 Adenomyozisn MRI görüntüsü

ŞEKİL 2 Adenomyozis MRI görüntüsü

ŞEKİL 3 TVUSG de endometriotik odaklar

ŞEKİL 4 Adenomyozisli uterus da kanlanma

ŞEKİL 5 adenomyozis de ekprese edilen biyolojik faktörler

GRAFİK 1 Adenomyozisli hastalarda serum granülin düzeyleri karşılaştırılması

GRAFİK 2 kontrol grubu hastalarda serum granülin düzeyleri karşılaştırılması

GRAFİK 3 Adenomyozisli ve kontrol grubunun preop granülin düzeyleri karşılaştırılması

GRAFİK 4 Adenomyozisli ve kontrol grubunun erken postop granülin düzeyleri karşılaştırılması

GRAFİK 5 Adenomyozisli ve kontrol grubunun geç postop granülin düzeyleri karşılaştırılması

GRAFİK 6 Adenomyozisli hastalarda SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİK 7 Kontrol grubu hastalarda SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİK 8 Adenomyozis ve Kontrol grubu hastalarda pre op SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİK 9 Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda erken post op SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİK 10 Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda pre op SFRP4 düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİK 11 Adenomyozis hastalarda VEGF düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİK 12 Kontrol grubu hastalarda VEGF düzeylerinin karşılaştırılması

GRAFİK 13 Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda pre op VEGF düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİK 14 Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda erken post op VEGF düzeyinin karşılaştırılması

GRAFİK 15 Adenomyozis ve kontrol grubu hastalarda geç post op VEGF düzeyinin karşılaştırılması

KISALTMALAR

SFRP 4: İNSAN SECRETED FRIZZED RELATED PROTEİN 4

VEGF : VASKÜLER ENDOTELYAL BÜYÜME FAKTÖRÜ

BD VACUTAINER RST : KAN TOPLAMA TÜPÜ

ELİSA: ANTİJEN-ANTİKOR İLİŞKİSİNİ ANTİKORA BAĞLANMIŞ ENZİM AKTİVİTESİNİ ARAŞTIRAN ÖLÇÜM YÖNTEMİ

IVF : İNVİTRO FERTİLİZASYON

YY : YÜZYIL

CIN: SERVİKAL INTRAEPİTELYAL NEOPLAZİ

HPV: HUMAN PAPİLLOMA VİRÜS

MRI :MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MMP :MATRİKS METALLOPROTEİNAZ

WNT5A : APOPİTOZDA SİNYAL YOLAĞI

NGF : SİNİR BÜYÜME FAKTÖRÜ

BDNF : KEMİKLE İLİŞKİLİ SİNİR FAKTÖRÜ

DES : DİETİLSTİLBESTERON

HLA DR : İNSAN LÖKOSİT ANTİJEN

HSP : ISI ŞOK PROTEİNLERİ

TIAR : DOKU HASARI VE ONARIMI

E2: ÖSTRODİOL

PGE2: PROSTAGLANDİN 2

TVS: TRANS VAJİNAL SONOGRAFİ

JZ : JUNCTIONAL ZONE

GnRH-a: GONADOTROPİN RELEASİNG HORMON ANALOĐU

VPF : VASKÜLER GEÇİRGENLİK FAKTÖRÜ

kDa: KİLODALTON

MCP -1 : MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİNİ 1

MCP-3 MONOSİT KEMOATRAKTAN PROTEİNİ 3

MIP : MAKROFAJ ENFLAMATUAR PROTEİN

IL : İNTERLÖKİN

INF :İNTERFERON

CXC : KEMOKİN

CXCR-4 : KEMOKİN RESEPTÖR 4

TNF-a:TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR a

QRTPCR : GERÇEK ZAMANLI POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU

MAPK : MİTOJEN-AKTİVE PROTEİN KİNAZ

HRP : HORSERADİSH PEROKSİDAZ

NG NANOGRAM

ML: MİLİLİTRE

NM : NANOMETRE

NO : NİTRİK OKSİT

SOD : SÜPEROKSİT DİSMUTAZ

XO : KSANTİN OKSİDAZ

TIMP 2 : METALLO PEPTİDAZ İNHİBİTÖRÜ

IL 10 : İNTERLÖKİN 10

IL 8R : İNTERLÖKİN 8

P450 : SİTOKROM

LIF : LÖSEMİ İNFİBİTÖR FAKTÖR

IL 11 : İNTERLÖKİN 11

IG B3 : İMMUNGLOBULİN BETA 3

OPN : OSTEOPONTİN

HIF 1 a HİPOKSİYLE İNDÜKLENEN FAKTÖR

MVD MİKRODAMAR YOĞUNLUĞU

HOXA 10 : HOMEBOX A10

KAYNAKLAR

1. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: a systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update* 2012;18(4):374–92.
2. Metalliotakis LM, Kourtis AI, Panidis DK. Adenomyosis. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003;30:63-82
3. Bazot M, Fiori O, Darai E. Adenomyosis in endometriosis— prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2006;21(4):1101–2.
4. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis—prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2005;20(8):2309–16.
5. Gonzalez M, de Mattos L, Gonc, alves M, et al. Patients with adenomyosis are more likely to have deep endometriosis. *Gynecol Surg* 2012;<http://dx.doi.org/10.1007/s10397-012-0746-4>.
6. Li X, Liu X, Guo SW. J. Clinical profiles of 710 premenopausal women with adenomyosis who underwent hysterectomy. *Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(2):485-94.
7. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280(4):529– 38.
8. Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3):543– 4.
9. Parkar W, Meekins JW, Nicol A. Adenomyosis following endometrial resection: a retrospective study. *J Obstet Gynecol* 1998;18(6):564-5.
10. Mechsner S, Grum B, Gericke C, Loddenkemper C, Dudenhausen JW, Ebert AD. Possible roles of oxytocin receptor and vasopressin-1 receptor in the

pathomechanism of dysperistalsis and dysmenorrhea in patients with adenomyosis uteri. *Fertil Steril* 2010;94(7):2541–6.

11. Juang C-M, Chou P, Yen M-S, Twu N-F, Horng H-C, Hsu W-L. Adenomyosis and risk of preterm delivery. *Brit J Obstet Gynaecol* 2007;114(2):165–9.

12. Fernando S, Breheny S, Jaques AM, Halliday JL, Baker G, Healy D. Preterm birth, ovarian endometriomata, and assisted reproduction technologies. *Fertil Steril* 2009;91(2):325–30.

13. Stephansson O, Kieler H, Granath F, Falconer H. Endometriosis, assisted reproduction technology, and risk of adverse pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2009;24(9):2341–7.

14. Mehaseb MK, Bell SC, Habiba MA. Neonatal administration of tamoxifen causes disruption of myometrial development but not adenomyosis in the C57/BL6J mouse. *Reproduction* 2010;139(6):1067–75.

15. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod* 2001;16(11):2418–21.

16. Brosens I, Brosens JJ, Benagiano G. The eutopic endometrium in endometriosis: are the changes of clinical significance? *Reprod Biomed Online* 2012;24(5):496–502.

17. Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Nonmalignant epithelial cells, potentially invasive in human endometriosis, lack the tumor suppressor molecule E-cadherin. *Am J Pathol* 1997;150(2):461–7.

18. Devlieger R, D'Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update* 2003;9(2):139–47.

19. Benagiano G, Brosens I. The endometrium in adenomyosis. *Women's Health* 2012;8(3):301–18.

20. Mehaseb MK, Taylor AH, Pringle JH, Bell SC, Habiba M. Enhanced invasion of stromal cells from adenomyosis in a three-dimensional coculture model is

augmented by the presence of myocytes from affected uteri. *Fertil Steril* 2010;94(7):2547–51.

21. Mehaseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril* 2010;93(7):2130–6.

22. Mehaseb MK, Taylor A, Habiba M. Gene expression profiling of adenomyotic uteri identifies defects in both the inner and outer myometrium. 11th World Congress on Endometriosis. Montpellier, France, 2011:355.

23. Green AR, Edwards RE, Greaves P, White IN. Comparison of the effect of oestradiol, tamoxifen and raloxifene on nerve growth factor-alpha expression in specific neonatal mouse uterine cell types using laser capture microdissection. *J Mol Endocrinol* 2003;30(1):1–11.

24. Taylor AH, Hawes MP, Kalathy V, Abbas MS, Mehaseb MK, Habiba MA. Differential regulation of the neurotrophins, NGF and BDNF, and their receptors in the myometrium of women affected by adenomyosis. *Endocrine Abstracts*, Society for Endocrinology. Birmingham, 2011;25:P117(Abstract).

25. Takahashi K, Nagata H, Kitao M. Clinical usefulness of determination of estradiol level in the menstrual blood for patients with endometriosis. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1989;41(11):1849–50.

26. Ezaki K, Motoyama H, Sasaki H. Immunohistologic localization of estrone sulfatase in uterine endometrium and adenomyosis. *Obstet Gynecol* 2001;98 (5 Pt 1):815–9.

27. Greaves P, White IN. Experimental adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20(4):503–10.

28. Kawahara R, Matsuda M, Mori T. Increase in the number of integrin beta1-immunoreactive monocyte-lineage cells in experimentally-induced adenomyosis in mice. *Life Sci.* 2003;73(7):907-16.

29. Pistofidis G, Makrakis E, Koukoura O, Bardis N, Balinakos P, Anaf V. Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histopathologic criteria. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2014;41(2):113-8.
30. Li T, Li YG, Pu DM. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression correlated with angiogenesis in human adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest* 2006;62(4):229–35.
31. Moreira L, de Carvalho EC, Caldas-Bussiere MC. Differential immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-2 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in cow uteri with adenomyosis during follicular phase. *Vet Res Commun* 2011;35(5):261-9. 135
32. Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. Magnetic resonance imaging of the female pelvis: initial experience. *Am J Roentgenol* 1983;141(6):1119–28.
32. Zhang Y, Zhou L, Li TC, Duan H, Yu P, Wang HY. Ultrastructural features of endometrial-myometrial interface and its alteration in adenomyosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(4):1469-77.
33. Ota H, Igarashi S. Expression of major histocompatibility complex class I antigen in endometriotic tissue in patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril* 1993;60:834-8
34. Kunz G, Beil D, Huppert P, Leyendecker G. Structural abnormalities of the uterine wall in women with endometriosis and infertility visualized by vaginal sonography and magnetic resonance imaging. *Hum Reprod* 2000;15(1):76–82.
35. Mehaseb MK, Bell SC, Brown L, Pringle JH, Habiba M. Phenotypic characterisation of the inner and outer myometrium in normal and adenomyotic uteri. *Gynecol Obstet Invest* 2011;71(4):217–24.
36. Reuter KL. Overview Imaging adenomyosis. emedicine.medscape.com/article/405260-overview-imaging-adenomyosis.
37. Larsen SB, Lundorf E, Forman A, Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157(2):206-11.

38. Chopra S, Lev-Toaff AS, Ors F, Bergin D. Adenomyosis: Common and Uncommon Manifestations on Sonography and Magnetic Resonance Imaging. *Ultrasound Med* 2006;25(5):617–27.
39. Piketty M, Chopin N, Dousset B, et al. Preoperative work-up for patients with deeply infiltrating endometriosis: transvaginal ultrasonography must definitely be the first-line imaging examination. *Hum Reprod* 2008;24(3):602-7.
40. Reeves MF, Goldstein RB, Jones KD. Communication of adenomyosis with the endometrial cavity: visualization with saline-infusion sonohysterography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010;36(1):115—9.
41. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis : tissue injury and repair: *Arch Gynecologic Obstet* 2009;280:529-38
42. Chiang CH, Chang MY, Hsu JJ. Tumor vascular pattern and blood flow impedance in the differential diagnosis of leiomyoma and adenomyosis by color Doppler sonography. *J Assist Reprod Genet* 1999;16(5):268-75.
43. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis – a cause for infertility. *Brit Obstet Gynaecol* 2006;113(8):902-8.
44. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis – prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Human Reproduction* 2005;20(8):2309–16.
45. Kim MD, Won JW, Lee DY, Ahn CS. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids. *Clin Radiol* 2004;59(6):520–6.
46. Siskin GP, Tublin ME, Stainken BF. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: clinical response and evaluation with MR imaging *Am Roentgenol* 2001;177(2):297–302.
47. Riley KA, Davies MF, Harkins GJ. Characteristics of patients undergoing hysterectomy for failed endometrial ablation. *JSLs* 2013;17(4):503-7.

48. King AE, Critchley HO, Kelly RW. Innate immune defences in the human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003;1:116. [PMC free article] [PubMed]
49. Mincheva-Nilsson L, Nagaeva O, Sundqvist KG, Hammarstrom ML, Hammarstrom S, Baranov V. gammadelta T cells of human early pregnancy decidua: evidence for cytotoxic potency. *Int Immunol*. 2000;12:585–596.
50. Balogh GA, Russo IH, Spittle C, Heulings R, Russo J. Immune-surveillance and programmed cell death-related genes are significantly overexpressed in the normal breast epithelium of postmenopausal parous women. *Int J Oncol*. 2007;31:303–312.
51. Qiu C, Saito S, Sakai M, Ogawa K, Nagata K, Williams MA. Plasma granulysin concentrations and preeclampsia risk. *Clin Biochem*. 2006;39:1016–1021.
52. Sakai M, Ogawa K, Shiozaki A, et al. Serum granulysin is a marker for Th1 type immunity in pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol*. 2004;136:114–119.
53. Deng A, Chen S, Li Q, Lyu SC, Clayberger C, Krensky AM. Granulysin, a cytolytic molecule, is also a chemoattractant and proinflammatory activator. *J Immunol*. 2005;174:5243–5248.
54. Deng A, Chen S, Li Q, Lyu SC, Clayberger C, Krensky AM. Granulysin, a cytolytic molecule, is also a chemoattractant and proinflammatory activator. *J Immunol*. 2005;174:5243–5248
55. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, et al. Activation of betacatenin–Tcf signalling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997; 275: 1787–1790.
56. Ushio-Fukai M, Urao N. Novel role of NADPH oxidase in angiogenesis and stem/progenitor cell function. *Antioxid Redox Signal*. 2009;11:2517–33.
57. Beckmann R, Houben A, Tohidnezhad M, Kweider N, Fragoulis A, Wruck CJ, Brandenburg LO, Hermanns-Sachweh B, Goldring MB, Pufe T, Jahr H. Mechanical forces induce changes in VEGF and VEGFR-1/sFlt-1 expression in human chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2014;15:15456–74.

58. Jin X, Liang B, Chen Z, Liu X, Zhang Z. The dynamic changes of capillary permeability and upregulation of VEGF in rats following radiation-induced brain injury. *Microcirculation*. 2014;21:171–7.
59. Endometrial NK cells are special immature cells that await pregnancy. Manaster et al. 2008
60. Abe Y, Ozaki Y, Kasuya J, Yamamoto K, Ando J, Sudo R, Ikeda M, Tanishita K. Endothelial progenitor cells promote directional three-dimensional endothelial network formation by secreting vascular endothelial growth factor. *PLoS One*. 2013;8:e82085.
61. Characteristics of perforin expressing lymphocytes within the first trimester decidua of human pregnancy. *Am J Reprod Immunol*,1995 may;33(5):394-404
62. TLR2- dependent pathway of heterologous down-modulation for the CC chemokine receptors 1, 2 and 5 in human blood monocytes. Fox et al. 2010
63. Granulysin produced by uterine natural killer cells induces apoptosis of extravillous trophoblasts in spontaneous abortion. Nakashima A. et al. *Am J Pathol*.2008 sep;173(3):653-64
64. Zhou Z, Wang J, Han X, Zhou J, Linder S. Up-regulation of human secreted frizzled homologue in apoptosis and its downregulation in breast tumours. *Int J Cancer* 1998; 78: 95–99.
65. Andelko Hrzenjak, *Journal of Pathology* J Pathol 2004; 204: 19–27 Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI: 10.1002/path.1616 Original Paper Inverse correlation of secreted frizzled-related protein 4 and β -catenin expression in endometrial stromal sarcomas
66. Harada T,2014
67. *Reproductive bioMedicine Online* (2012)24,35-46)